

ОПЫТ МОНИТОРИНГА УРОВНЯ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ SARS - COV-2 В РАННИЙ ПЕРИОД ПАНДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ КЛИНИКИ HADASSAH MEDICAL MOSCOW (ММК, СКОЛКОВО)

Т.Ф. Мубаракшин, Л.И. Станкевич, Р.Е. Сигал, О.Г. Чикина

Hadassah Medical Moscow, г. Москва, Россия

Резюме

Характер иммунного ответа к вирусу SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) до сих пор остаётся предметом изучения. Целью данного исследования было выявление закономерности выработки антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов на территории Москвы и Московской области в начале пандемии COVID-19. Исследование антител класса IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 было проведено у пациентов Hadassah Medical Moscow в Международном Медицинском Кластере Сколково. Всего в период с 17/04/2020 по 09/07/2020 включительно было обследовано 12883 пациента. Среди них 5500 женщин и 7383 мужчин. Средний возраст пациентов обследованной группы составил 42,8 года (от 18 до 85 лет). Был проведен ретроспективный анализ результатов тестов по выявлению антител класса IgM или IgG к вирусу SARS-CoV-2. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows версия 10.0, а также с применением пакета программ SPSSv.13. Среди 12883 обследованных пациентов у 1489 (11,06%) были обнаружены антитела к вирусу SARS-CoV-2 класса IgM либо класса IgG, либо оба класса антител одновременно; 11344 пациента среди обследованных не имели антител к коронавирусу нового типа, что составило 88,94%. В первый месяц наблюдения происходило нарастание носительства IgM антител. Однако, ожидаемого в дальнейшем нарастания носительства антител класса IgG и их преобладания над носительством IgM антител не произошло. Уровень антител класса IgM в популяции стал снова повышаться через 2,5 месяца и в дальнейшем доля носителей IgM продолжила нарастать, тогда как носительство антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 не увеличивалось. За все время наблюдения формирование значимого уровня антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 в группе обследованных не выявлено. Анализ полученных данных позволил сделать заключение, что антитела класса IgM в случае инфекции SARS-CoV-2 циркулируют несколько месяцев и не могут быть использованы в качестве критерия излеченности.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, антитела к SARS-CoV-2, COVID-19.

DOI: 10.58953/15621790_2022_13_15

EXPERIENCE OF ANTIBODIES TO SARS-CoV-2 VIRUS MONITORING DURING THE EARLY PANDEMIC PERIOD IN THE CLINIC HADASSAHMEDICAL MOSCOW (SKOLKOVO) PATIENTS

T.F. Mubarakshin, L.I. Stankevich, R.E. Sigal, O.G. Chikina

Hadassah Medical Moscow, Russia.

Abstract

The nature of the immune response to the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus) is still under investigation. The aim of this study was to investigate the pattern of antibody production to the SARS-CoV-2 in the patient of Moscow Region at the beginning of the COVID-19 pandemic. We conducted a cohort study in Hadassah Medical Moscow at the Skolkovo International Medical Cluster to verify the presence of IgM and IgG antibodies to the SARS-CoV-2 in patients. 12,883 patients (5500 women and 7383 men, average age 42.8 years (from 18 to 85 years) were examined for anti- SARS-CoV-2 IgM or IgG antibodies in the period from 17.04 until 07.09.2020 (incl.). Statistical data processing was carried out using the Statistica for Windows version 10.0 software package, as well as using the SPSS v.13 software package. By retrospective analysis data among 12,883 investigated patients, there were 1489 (11.06%) positive, who had IgM or IgG antibodies to the SARS-CoV-2, or both classes of antibodies simultaneously; 11,344 (88.94%) patients among those examined did not have antibodies SARS-CoV-2. In the first month of monitoring, there was an increase in the carriage of IgM antibodies. However, the expected further increase in the antibody carrier IgG and their prevalence over the IgM did not occur, but the level of IgM antibodies began to rise again after 2.5 months. Further, the IgM carriers proportion continued to grow, while the carriage of anti-SARS-CoV-2 IgG did not increase and no significant level IgG antibodies among the patients was formed. The data analysis on the immunity formation in the first few months of the pandemic let us to conclude that IgM antibodies to SARS-CoV-2 cannot be used as a criterion of recovery. In addition, it is possible to conclude that the first peak of the COVID-19 epidemic did not produce sufficient population immunity.

Keywords: coronavirus infection, anti - SARS-CoV-2 antibodies, COVID-19.

Введение

Несмотря на все усилия по борьбе с вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) в мире и формированию активного искусственного иммунитета, распространение новой коронавирусной инфекции остаётся глобальной проблемой [14,15,20]. За первые девять месяцев пандемии в мире уже было инфицировано более 50 млн. человек. Эта цифра продолжала неуклонно нарастать и к середине 2022 года количество инфицированных превысило 500 млн. человек [24]. На этот момент Россия занимает 9 место в рейтинге по количеству заражённых людей во всём мире. К июлю 2022 года количество инфицированных в России превысило 19 млн. человек, в Москве — более 2,5 млн. заражённых. Ежедневный прирост инфицированных в России во время второго пика эпидемии составлял порядка 1% и более [2,24] и достигал 30 000 заражённых в сутки. На вершине пятого пика эпидемии количество новых случаев уже превышало 200 000 заражённых в день.

Своевременная диагностика инфекции SARS-CoV-2 — необходимое условие как для лечения, так и для выявления инфицированных и обеспечения своевременной изоляции контактных лиц. Стандартное исследование для диагностики COVID-19 — выявление РНК вируса SARS-CoV-2 методами амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР и другие) [6,7,9,21]. Однако получение отрицательного результата даже при последовательном тестировании не может достоверно исключить инфекцию [21]. В дополнение к выявлению РНК вируса может быть применено исследование для выявления специфических антител [1,3,12,21]. Обоснованием такого тестирования является тот факт, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2, как и в случае других патогенов, стимулирует выработку иммунного ответа у пациента — появление специфических антител анти-SARS-CoV-2 [23]. В крови можно обнаруживать антитела класса IgM (появляются в среднем через 5-7 дней от момента инфицирования), класса IgG (появляются в среднем с 14-го дня от момента инфицирования независимо от факта развития заболевания) [22], а также антитела класса IgA [5,10]. По данным мировой литературы, для диагностики коронавирусной инфекции выявление специфических антител служит важным дополнением к результатам обнаружения РНК вируса и даёт полезную информацию для оценки адаптивного иммунного статуса пациента [4,11,18,19]. Коллективный иммунитет популяции является важным фактором в отношении препятствия распространения вируса SARS-CoV-2.

Для выявления закономерностей выработки антител к вирусу SARS-CoV-2 проведено ретроспектив-

ное исследование антител класса IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов Hadassah Medical Moscow в Международном Медицинском Кластере Сколково в период начала пандемии COVID-19 в апреле–июле 2020 г. на территории Москвы и Московской области.

Материалы и методы

Всего во время первого пика эпидемии, в период с 17/04/2020 по 09/07/2020 включительно было обследовано 12883 пациента. Среди них 5500 женщин и 7383 мужчин. Средний возраст пациентов обследованной группы составил 42,8 года (от 18 до 85 лет).

Материал для исследования: венозная кровь, собранная методом венепункции в вакуумные пробирки BD Vacutainer®, содержащие в качестве антикоагулянта K_2 ЭДТА. Пробы центрифугировались (5 мин. при 1300g) в первые 15-20 минут после венепункции. Полученные таким образом образцы плазмы тестировались немедленно в случае иммунохроматографического метода либо хранились в течение 24-72 часов при температуре 2-8°C до постановки иммуноферментного анализа (ИФА).

Использовались следующие наборы реагентов:

- Набор для качественного отдельного выявления иммунохроматографическим методом антител класса IgM/IgG к коронавирусу нового типа (2019-nCoV) в образцах сыворотки, плазмы и цельной крови человека. Компания «Genrui Biotech Inc.», Китай;
- Набор для качественного отдельного выявления иммунохроматографическим методом антител IgM и IgG к коронавирусу нового типа — 2019 (2019-nCoV) в образце сыворотки крови человека / плазмы / венозной цельной крови. Производитель: INNOVITA (Tangshan) Biological Technology Co., Ltd., Китай;
- Набор реагентов для иммуноферментного анализа для полуколичественного *in vitro* определения в сыворотке крови человека IgG-антител к вирусу SARS-Cov-2 (Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)). Производитель: «ЕВРОИММУН АГ», Германия;
- Набор реагентов WANTAI SARS-Cov-2 IgM ELISA для качественного иммуноферментного определения антител IgM к коронавирусу SARS-CoV-2 (WSE SARS-Cov-2 IgM ELISA) в сыворотке и плазме крови человека. Двухстадийный твердофазный иммуноферментный анализ («сэндвич»). Производитель: Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, Китай;
- SARS-Cov-2 IgG электрохемилюминесцентный иммуноанализ (ECLIA). Иммунологический тест для количественного определения анти-SARS-CoV-2 антител класса IgG в сыворотке и/или плазме человека. Производитель: Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd., Китай;

- SARS-CoV-2 IgM электрохемилюминисцентный иммуноанализ (ECLIA). Иммунологический тест для количественного определения анти-SARS-CoV-2 антител класса IgM в сыворотке и/или плазме человека. Производитель: Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd., Китай.

Использовалось следующее оборудование:

- Комплект оборудования для проведения иммуноферментного анализа в полуавтоматическом режиме производства компании Thermo Fisher Scientific Corporation, США. В состав комплекта входят:

- Thermo Scientific Multiscan® FC – планшетный фотометр для измерения оптической плотности со встроенным программным обеспечением SkanIt®

- Thermo Scientific iEMC Incubator/Shaker HT – инкубатор с функцией орбитального встряхивания для процессинга микропланшетов в соответствии со стандартами SBS (Society of Biomolecular Screening).

- Thermo Scientific Wellwash® – микропланшетный промыватель для промывания и подготовки планшетов для твердофазного иммуноферментного анализа.

- Полностью автоматизированный анализатор электрохемилюминесцентного анализа eCL8000. Производитель: ShenzhenLifotronicTechnologyCo., Ltd., Китай

Был проведен ретроспективный анализ полученных результатов отдельно для антител класса IgM или IgG к вирусу SARS-CoV-2, с формулировкой «обнаружены» или «не обнаружены». Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2007, пакета программ Statisticafor Windows версия 10.0, а также с применением пакета программ SPSS v.13.

Для сравнения количественных показателей использовался критерий Стьюдента (в некоторых случаях – парный критерий Стьюдента) и непараметрический метод дисперсионного анализа (ранговый тест Краскела-Уоллиса). При анализе качественных данных применялись точный метод Фишера и критерий χ^2 . В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05. Для попарного сравнения времени использован метод Тьюки. Всего было проанализировано 25766 результатов:

12883 теста на антитела класса IgM и 12883 теста на антитела класса IgG, полученных одновременно из одного и того-же образца плазмы крови.

Результаты исследования

Выявление иммуноглобулинов имеет вспомогательное значение для диагностики текущей инфекции и, еще в большей степени, для оценки иммунного ответа на перенесенную или текущую инфекцию. Специфические антитела представляют собой иммуногло-

булины – белки, вырабатываемые плазматическими клетками [10]. Согласно современным представлениям, при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 основное значение имеет образование иммуноглобулинов класса M и G. В классическом представлении о формировании иммунитета в ответ на попадание в организм инфекционного агента, иммуноглобулины класса M (IgM) начинают формироваться примерно на 7-е сутки от начала заражения, достигают пика через неделю, а впоследствии концентрация их постепенно падает в течение 2-х недель. Считается, что по мере переключения иммунной системы на синтез антител класса G (IgG), начиная примерно с 4-й недели после инфицирования, IgM антитела исчезают из кровотока [8,10]. В соответствии с этими представлениями ожидалась такая же динамика синтеза антител и в случае инфицирования вирусом SARS-CoV-2. По различным данным, на 5-7-й день после инфицирования в крови отмечают появление анти-SARS-CoV-2 антител класса IgM. Одновременно, примерно с 3-й недели или немного раньше в крови могут появляться IgG антитела к SARS-CoV-2, которые, как ожидалось, будут иметь значение в оценке устойчивости, напряженности и эффективности приобретенного иммунитета [11,22,23].

Характер формирования иммунного ответа к другим коронавирусам [13], циркулировавшим до 2019 г., в общем укладывается в классические рамки. По данным зарубежной литературы [16], антитела класса IgM к SARS-CoV появлялись в течение первых 7 дней у 21,4% заболевших пациентов и достигали пика у 76,2% пациентов через 21-30 дней. Циркуляция в крови IgM к SARS-CoV сохранялась до 60 дней. Уровень антител IgG к SARS-CoV нарастал примерно через 7 дней после появления симптомов, доля положительных результатов в этот период составляла лишь 11,80% пациентов. Через 90 дней доля положительных результатов достигла 100% и практически не имела изменений в течение последующих 200 дней.

Лаборатория Nadassah первой в Российской Федерации приступила к тестированию пациентов для выявления специфических антител к вирусу SARS-CoV-2 с середины апреля 2020 г. На этот момент единственным доступным методом такого тестирования были системы для качественного раздельного выявления антител класса IgM/IgG к коронавирусу нового типа (2019-nCoV) методом иммунохроматографии с использованием коллоидного золота. При обследовании пациентов клиники Nadassah Medical Moscow проводилось тестирование образцов плазмы на антитела класса IgM и IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. В одном образце плазмы одновременно определялось наличие антител класса IgM и IgG. При обработке данных были полу-

чены следующие результаты. За период с 17/04/2020 по 09/07/2020 среди 12 883 обследованных пациентов у 1489 (11,06%) были обнаружены антитела к вирусу SARS-CoV-2 класса IgM либо класса IgG, либо оба класса антител одновременно; 11 344 пациента среди обследованных не имели антител к коронавирусу но-

вого типа, что составило 88,94%. Динамика появления антител у обследованных представлена на рис. 1. Полученный график появления антител не демонстрирует характера постоянного нарастания. За первые 90 дней доля носителей антител к вирусу SARS-CoV-2 среди обследованных пациентов не превысила планку в 30%.

Рисунок 1.

Доля пациентов (возрастная группа от 18 до 90 лет, N=12 883) с антителами к вирусу SARS-Cov-2, еженедельное среднее 2020 г.

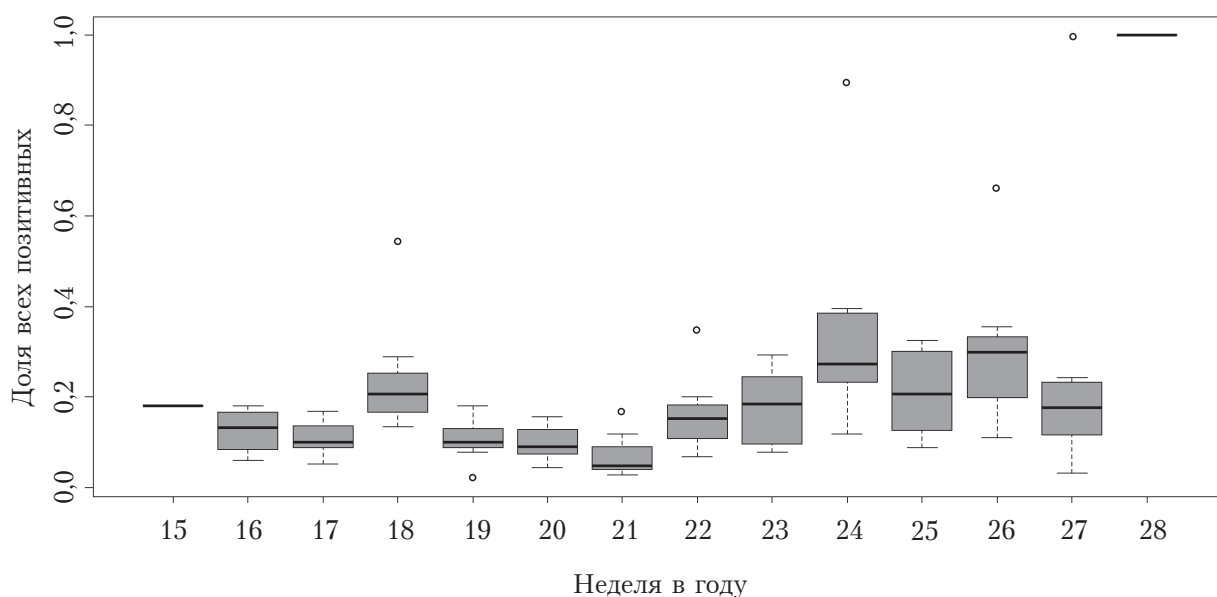
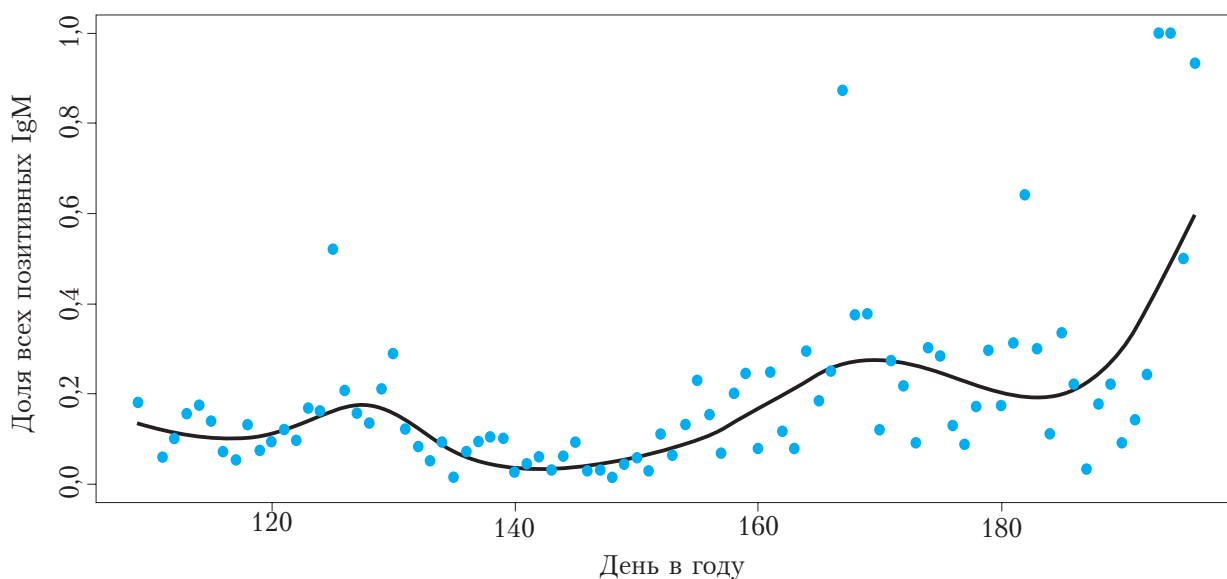


Рисунок 2.

Динамика обнаружения IgM антител к вирусу SARS-Cov-2 у обследованных пациентов (возрастная группа от 18 до 90 лет, N=12 883), 2020 г.



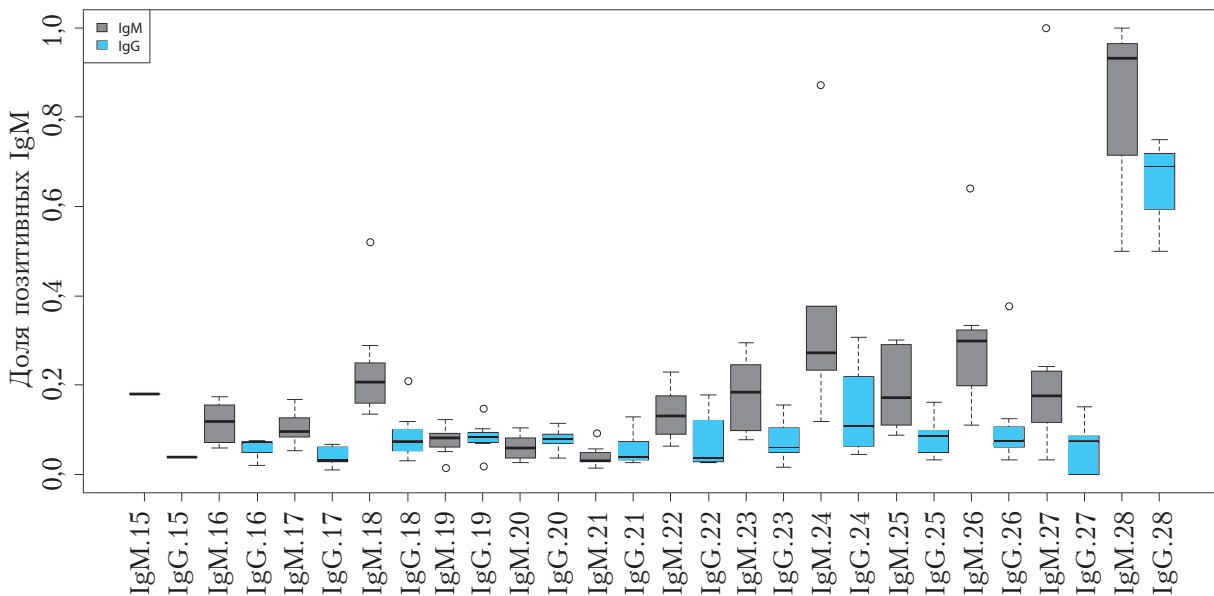
Динамика появления антител класса IgM в популяции за время наблюдения представлена на рис. 2

В соответствии с классическими представлениями о развитии иммунного ответа на инфицирование [8,10] и по аналогии с другими коронавирусами [13,16] ожидалось преобладание антител IgM в начале эпидемии и дальнейшее переключение на преобладание в популяции антител класса IgG. По факту, в первый месяц наблюдения динамика наличия антител класса IgM к вирусу SARS-CoV-2 соответствовала общепринятым представлениям о формировании иммунного ответа: наблюдалось нарастание носителей IgM антител к концу первого месяца наблюдения; затем их доля начала снижаться. В дальнейшем ожидалось нарастание носительства антител класса IgG и их преобладание над носительством IgM антител. Однако мы наблюдали

растания носителей IgM-антител, причем практически за все время наблюдения число носителей антител класса IgM среди обследованных значительно преобладает над таковыми с антителами класса IgG. Такая динамика наводит на мысль, что при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 антитела класса M продолжают циркулировать в крови даже после перенесенной инфекции. Данное наблюдение побудило авторов изучить отдельные клинические случаи длительного наблюдения пациентов как в остром периоде инфицирования коронавирусом нового типа (SARS-CoV-2), так и в период после выздоровления. На этапе длительного мониторинга иммунного ответа отдельных пациентов мы подключали другие методы обнаружения антител по мере появления их доступности: иммуноферментный анализ (ИФА), электрохемилюминис-

Рисунок 3.

Сопоставление динамики обнаружения IgM и IgG антител к вирусу SARS-Cov-2 у обследованных пациентов (возрастная группа от 18 до 90 лет, N=12 883), еженедельное среднее, 2020 г



обратное: уровень антител класса IgM в популяции стал снова нарастать с формированием второго пика через 2,5 месяца; в дальнейшем доля носителей IgM продолжила нарастать (см. рис. 2).

Параллельное сравнение динамики выявления антител класса IgM и IgG (рис. 3) демонстрирует, что ожидаемого переключения на носительство антител класса IgG в популяции и дальнейшее преобладание доли IgG-антител не произошло. Начиная с 3-го месяца наблюдения сформировалась вторая волна на-

растания носителей IgM-антител, причем практически за все время наблюдения число носителей антител класса IgM среди обследованных значительно преобладает над таковыми с антителами класса IgG. Такая динамика наводит на мысль, что при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 антитела класса M продолжают циркулировать в крови даже после перенесенной инфекции. Данное наблюдение побудило авторов изучить отдельные клинические случаи длительного наблюдения пациентов как в остром периоде инфицирования коронавирусом нового типа (SARS-CoV-2), так и в период после выздоровления. На этапе длительного мониторинга иммунного ответа отдельных пациентов мы подключали другие методы обнаружения антител по мере появления их доступности: иммуноферментный анализ (ИФА), электрохемилюминис-

Таблица 1.

Данные наблюдения за формированием иммунного ответа на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и концентрацией антител класса IgM и IgG в динамике у отдельных пациентов¹

ПАЦИЕНТ (ПЦР Pos)	Дата заболевания	Течение заболевания	Время после начала заболевания (мес.)					
			D0	1–2 мес.	2–3 мес.	3–4 мес.	4–5 мес.	5–6 мес.
1 Муж. 23 г.	Май 2020	Легкое	IgG NEG IgM NEG	IgG POS 133,89 AU/мл IgM POS 28,88 AU/мл	IgG POS 87,81 AU/мл IgM POS 4,75 AU/мл			IgG POS 63,36 AU/мл IgM POS 2,50 AU/мл
2 Жен. 42 г.	Июнь 2020	Бессимптомное	IgG POS IgM POS		IgG POS IgM POS			IgG POS 734,10AU/мл IgM POS 11,78 AU/мл
3 Муж. 41 г.	Июль 2020	Тяжелое (госпитализация, БИТ)	IgG NEG IgM NEG		IgG POS 211,35 AU/мл IgM POS 4,87 AU/мл	IgG POS 408,10 AU/мл IgM POS 1,46AU/мл		
4 Жен. 35л.	Апрель 2020	Легкое						IgG POS 82,22 AU/мл IgM NEG IgM NEG

¹D0 – день постановки диагноза; POS – антитела обнаружены; NEG – антитела не обнаружены; количественные результаты IgG и IgM в AU/мл – ECLIA, Lifotronic; полуколичественные результаты – КП (коэффициент позитивности), ИФА

мени.

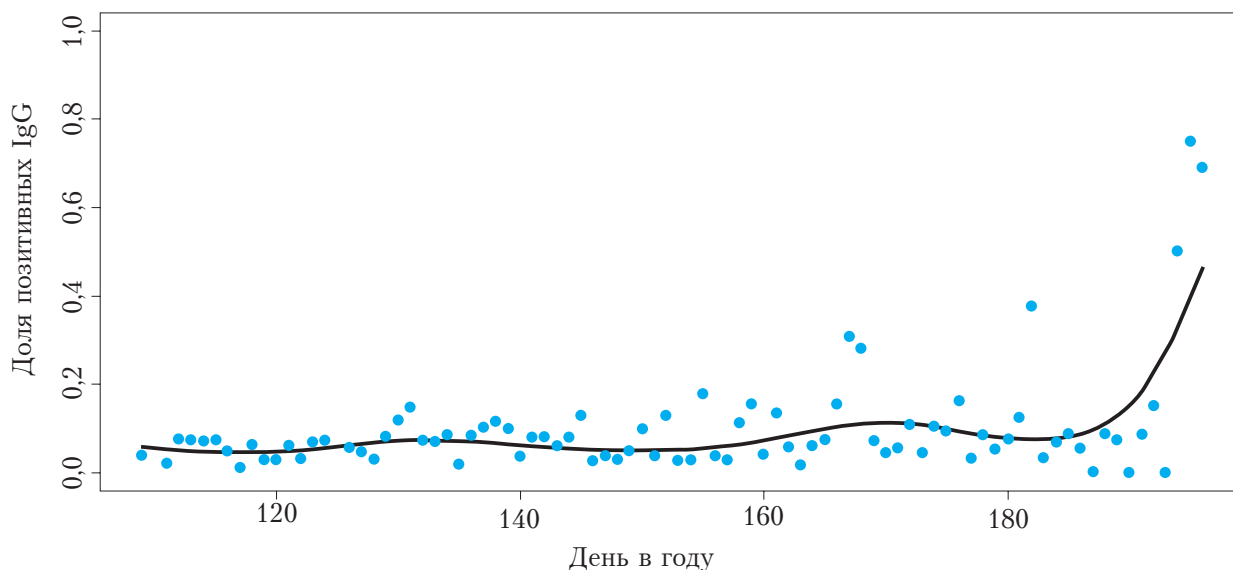
Наблюдение за концентрацией антител в крови пациентов в процессе сероконверсии в начальной стадии заболевания COVID-19 и последующего длительного наблюдения у отдельных пациентов подтверждает предположение, что в случае инфекции коронавируса SARS-CoV-2, IgM-ответ, сформировавшийся в острую фазу заболевания, является длительным. Антитела класса IgM продолжают циркулировать в течение длительного времени, по нашему наблюдению до 6 месяцев (см. табл. 1). Для окончательных выводов по длительности циркуляции антител класса IgM к вирусу SARS-CoV-2 в крови пациентов требуется более продолжительное наблюдение.

Отдельный интерес представляло изучение динамики носительства антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 в начале эпидемии. Выявление антител является важной составляющей для определения популяционного иммунитета относительно COVID-19 [17]. На тот момент было сложно говорить, обеспечат ли

антитела, полученные в результате первичной инфекции SARS-CoV-2, защиту (иммунитет) от повторного заражения или нет. Вопросы о том, какая концентрация антител может обеспечить защиту от повторного заражения коронавирусной инфекцией и на какой период, до сих пор остается предметом дискуссий и изучения. Анализ динамики появления антител класса IgG в популяции обследованных пациентов в нашем исследовании представлен на рисунке 4. Как отмечалось выше, мы наблюдали не только преобладание IgM ответа над IgG. С течением времени не наблюдалось значимого нарастания носительства антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 (рис. 4). Таким образом, уже в первые несколько месяцев пандемии были основания полагать, что первая волна эпидемии COVID-19 не приведёт к формированию достаточного популяционного иммунитета, что стало очевидным при последующем развитии пандемии. И в дальнейшей перспективе для предотвращения распространения инфекции вируса SARS-CoV-2 следует обратить вни-

Рисунок 4.

Динамика обнаружения IgG антител к вирусу SARS-Cov-2 у обследованных пациентов (возрастная группа от 18 до 90 лет, N=12 883), 2020 г.



мание на планирование мероприятий по формированию искусственного иммунитета в популяции путем вакцинации.

Заключение

Полученные данные позволяют заключить:

- Антитела класса IgM в случае инфекции SARS-Cov-2 циркулируют несколько месяцев и не могут быть использованы в качестве критерия излеченности.
- Применять тест для выявления антител класса IgM к вирусу SARS-Cov-2 в качестве доказательства нового факта заражения следует с осторожностью. Выявление антител класса IgM может быть индикатором острой фазы только в случае первичного появления антител и/или нарастания концентрации антител класса IgM при повторных измерениях.
- В первую волну пандемии, за время наблюдения с 17/04/2020 по 09/07/2020 на выборке из 12883 пациентов не было выявлено признаков формирования значительного популяционного IgG иммунитета к вирусу SARS-Cov-2.

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9" (утв. Министрством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.)
2. Другова О.В., Павлова Е.А., Баврина А.С., Благонравова А.С. Статистические и динамические

аспекты прогнозирования распространения COVID-19 в Нижегородской области // Медицинский Альманах. - 2020. - № 2. - С. 27-35.

3. Казаков С.П., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю., Крюков Е.В., Путков С.В., Мудров В.П. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов IgM, IgG к коронавирусу SARS-Cov-2. // Журнал инфектологии. - 2021. - №1. Приложение 1. - С. 53-54.

4. Казаков С.П., Давыдова Н.В., Путков С.В., Решетняк Д.В., Аристархова И.В. Длительность и интенсивность гуморального иммунного ответа у медицинских работников перенесших COVID-19. // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. - 2021. - № 4 (6). - С. 29-37. DOI:10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29-37.

5. Казаков С.П., Сухоруков А.Л., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю., Путков С.В. Диагностические возможности иммуноферментного анализа для определения специфических антител классов Ig M, IgA, IgG к коронавирусу SARS COV-2 // Госпитальная медицина: наука и практика. - 2022. - №2. - С. 61-68. DOI: 10.34852/GMЗCVKG.2022.63.37.012

6. Клиническое ведение лечения COVID-19. Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (дата обращения 12.12.2022)

7. Методические рекомендации американского

Национального института здравоохранения (NIH). Рекомендации по лечению COVID-19. Национальный институт здоровья, 2020 г. (по состоянию на 30 июля 2020 г.)

8. Рабсон А., Ройт А. Основы медицинской иммунологии/ – М.: Мир, 2006. – 320 с.

9. Сегал Г., Меворах Д., Элис А., Дикер Д. Клинические идеи и рекомендации по ведению пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения внутренней медицины: рекомендации руководителей коронавирусных отделений в Израиле// Журнал Израильской медицинской ассоциации. – 2020. – № 5. – С. 275-277.

10. Ярылин А. А. Иммунология/ М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с

11. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus-2: a narrative review// *Ann. Intern Med.* – 2020. – V.172/ – P. :726-734.doi: 10.7326/M20-1301

12. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR// *Euro Surveill.* 2020; 25(3): pii=2000045

13. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2// *Nat Microbiol.* – 2020/ – Vol. 5. – P. 536-544

14. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV// *Viruses.* 2020 Jan 24;12(2):135. doi: 10.3390/v12020135.

15. Kandel N, Chungong S, Omaar A, et al. Health security capacities in the context of COVID-19 out-break: an analysis of International Health Regulations annual report data from 182

countries// *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P.1047-1053. doi: 10.3390/v12020135.

16. Li-Ping Wu, Nai-Chang Wang, Yi-Hua Chang, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome// *Emerging Infectious Diseases.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1562-1564.

17. Okba N., Müller M., Li W. et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2-specific antibody responses in Coronavirus disease 2019 Patients// *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1478-1488. doi: 10.3201/eid2607.200841

18. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma// *JAMA* Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783 (дата обращения 12.12. 2022)

19. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlovski NH, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection// *ACS Nano.* – 2020. – Vol.14. – P. 3822-3835. doi: 10.1021/acsnano.0c02624.

20. Wang G., Jin X. The progress of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) event in China// *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P.468-472.

21. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance, 21 March 2020// World Health Organization; 2020.

22. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report// *J Infect* 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012

23. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019// *Clin Inf Dis* Accepted manuscript. Published online 28 March 2020. doi:10.1093/cid/ ciaa344

24. <https://coronavirus-monitor.ru/> (дата обращения 12.12.2022).